

Профилактика тромботических осложнений при чрескожных коронарных вмешательствах

В.П. Лупанов*, А.Н. Самко

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития.
Российская Федерация, Москва

Thrombosis prevention in percutaneous coronary interventions

V.P. Lupanov*, A.N. Samko

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology. Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex.
Russian Federation, Moscow

Введение в практику стентов, выделяющих лекарства, является важным достижением интервенционной кардиологии. Эти стенты демонстрируют хорошие клинические результаты, высокую эффективность и безопасность. Однако до конца не решен вопрос профилактики рестенозов и поздних тромбозов стентов. Рассматриваются вопросы антитромбоцитарного лечения (Аспирин, клопидогрел) и ведения больных после ЧКВ при использовании покрытых и непокрытых стентов.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, антитромбоцитарная терапия, клопидогрел, рестеноз, поздний тромбоз стента.

The introduction of drug-eluting stents has been a major achievement of interventional cardiology. These stents demonstrate good clinical effectiveness and safety profile. However, prevention of restenosis and late stent thrombosis remains an important problem. The potential of antithrombotic treatment (Aspirin, clopidogrel) and post-intervention management in patients with drug-eluting and non-drug-eluting stents are discussed.

Key words: Percutaneous coronary intervention, antithrombotic therapy, clopidogrel, restenosis, late stent thrombosis.

Рестеноз — “Ахиллесова пята” чрескожных коронарных вмешательств

Более 20 лет назад в 1987г Sigwart U, et al. [1] открыли эру эндопротезирования коронарных артерий (КА), имплантировав первые стенты в коронарное русло для предотвращения окклюзии и рестеноза после транслюминальной коронарной ангиопластики (ТЛАП). За последние годы роль и место эндоваскулярных методов лечения в кардиологической практике существенно изменились. Показания к их проведению расширились благодаря технологическому прогрессу, накопленному опыту исследователей и повышению их квалификации. Количество пораженных КА, осложненная морфология теперь не являются препятствием к выполнению чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Процедуры эндоваскулярного протезирования — одни из эффективных способов радикального устранения симптомов ишемии. Однако до сих пор сохраняется проблема рестеноза — последующее

сужение в месте вмешательства — “Ахиллесова пята” ЧКВ [2-4]. Частота рестенозов зависит от диаметра артерии, локализации и протяженности поражения, наличия сахарного диабета (СД) и других факторов. Рестенозирование после баллонной ангиопластики (БАП) связано с обратным эластическим сужением сосуда (с уменьшением эластической отдачи — *recoil*), предотвращением отрицательного ремоделирования сосуда, а также с неоинтимальной пролиферацией.

Одним из крупных достижений в интервенционной кардиологии является разработка стентов, покрытых лекарствами (*drug-eluting stents*) (СЛП). Конструкция этих стентов эффективно предотвращает эластическое сужение и отрицательное ремоделирование сосуда [5-7]. Стентирование КА у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) является наиболее часто используемым методом реваскуляризации миокарда. Однако после имплантации стента нередко возникает внутрискелетный ресте-

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: lupanovvp@mail.ru
Тел.: (495) 414-63-06

[В.П. Лупанов (*контактное лицо) — вед. научный сотрудник отдела проблем атеросклероза, Самко А.Н. — рук. лаборатории рентгено-эндоваскулярных методов лечения].

ноз из-за повреждения эндотелия сосуда и последующей гиперплазии неоинтимы, которая происходит преимущественно в первые 6 мес. после ЧКВ. Частота развития внутрисстенного рестеноза составляет 10-40% и зависит от характера поражения, клинического статуса пациента и вида вмешательства.

Стенты выделяющие лекарства (СВЛ) состоят из металлической основы и полимерного слоя, на который нанесено лекарство или смешано с ним. Скорость выделенного лекарства и его концентрация в нужном месте должны быть предсказуемыми и контролируемые. Применение на практике коронарных стентов— этих “внутрисосудистых протезов”, покрытых полимером, способных высвобождать вещества сиролимус (Sirolimus), паклитаксель (Paclitaxel) и др., привело к значительному снижению риска рестеноза до уровня < 5%. При этом полимер выполняет роль контейнера лекарственного агента и обеспечивает его дозированный выход. Даже у больных ИБС с СД, для которых характерен очень высокий риск рестеноза после ЧКВ, использование СВЛ позволило значительно снизить потребность в последующей реваскуляризации целевого участка поражения до ~ 7-10%) зависимости от протяженности пораженного участка и диаметра сосудов.

С момента первой имплантации СЛП у человека и первого клинического, рандомизированного исследования стентов этого типа RAVEL (Randomized Study with the Sirolimus-Eluting Velocity Ballon-Expandable Stent) [8] достигнутый успех непрерывно подтверждался, в связи с чем можно было бы заключить, что рестенозы, хотя и не были полностью устранены, больше не являются значимой проблемой для больных, подвергающихся имплантации СВЛ. Согласно рандомизированным исследованиям (RAVEL) СЛП (паклитаксель, сиролимус, эверолимус) значительно улучшают результаты лечения, снижая риск рестеноза и неблагоприятных исходов, включая необходимость в повторной реваскуляризации целевой КА. СЛП оказались в центре внимания после исследования RAVEL. Пациенты были рандомизированы на группу с имплантацией стента, выделяющего сиролимус, и группу с имплантацией непокрытых металлических стентов (НМС). Через 6 мес. частота бинарного рестенозирования составила 26% у больных с НМС vs 0% у больных со СВЛ. Не было отмечено подострого тромбоза стентов, выделяющих сиролимус, при приеме двойной комбинации антитромботических средств (Аспирин + клопидогрел). Через 1 год частота серьезных осложнений в группе НМС составила 29% vs 5,8% в группе с имплантацией СВЛ. Через 3 года в рамках этого же исследования было отмечено, что повторная реваскуляризация стентированного сосуда понадобилась у 11,4% больных со СВЛ и 33,6% больных с НМС [9].

Проблема позднего тромбоза покрытых лекарствами стентов

В течение последних лет в научной литературе активно обсуждается проблема, касающаяся позднего тромбоза СЛП. Поводом для ее возникновения стали результаты некоторых аутопсийных исследований, в которых наблюдались замедленная реэндотелизация, отложения фибрина и инфильтрация воспалительными клетками в области опорных участков стента, что может свидетельствовать о высоком потенциальном риске тромбоза [10]. Тромбоз может развиваться как во время процедуры или непосредственно после имплантации стента, так и в последующем отдаленном периоде.

Выделяют следующие типы тромбоза стента в зависимости от времени его развития [11]:

- Острый тромбоз (в течение первых сут. после вмешательства) в большинстве случаев обусловлен техническими проблемами, например, диссекцией сосуда за пределами дистальной части протеза, которая не была адекватно устранена.
- Подострый тромбоз (в период от 1 до 30 сут. после вмешательства).
- Поздний тромбоз — любой тромбоз стента, возникающий более чем через 30 сут. и до 1 года после имплантации стента.
- Очень поздний тромбоз — > 1 года после вмешательства.

Выделяют следующие критерии тромбоза стентов:

“Определенный” тромбоз стента

Определенный тромбоз стента произошел, если имеется ангиографическое или патологическое подтверждение:

— Ангиографическое подтверждение тромбоза стента, основанное на оценке состояния кровотока по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), достаточно, если в пределах 48 ч выявлен хотя бы один из следующих критериев:

- новое острое появление симптомов ишемии в покое;
- новые ишемические изменения электрокардиограммы (ЭКГ), предполагающие острую ишемию;
- типичное повышение и последующее падение сердечных биомаркеров (тропонинов), как признак острого инфаркта миокарда (ОИМ).

— Патологическое подтверждение недавнего тромбоза стента либо на аутопсии, либо при исследовании ткани, полученной посредством биопсии.

Вероятный тромбоз стента

Любая необъяснимая смерть в первые 30 сут. после ЧКВ вне зависимости от времени после процедуры — любой ИМ, связанный с ишемией в территории имплантированного стента без ангиографического подтверждения тромбоза стента и в отсутствии любой другой явной причины.

Возможный тромбоз стента

Любая необъяснимая смерть позже 30 сут. после внутрикоронарного стентирования и до конца наблюдения.

Возврат симптомов заболевания (стенокардии) более чем через 6 мес. после успешного ЧКВ обычно связан с прогрессированием атеросклеротического процесса в другом сосуде и значительно реже является результатом внутривенного рестеноза.

Риск тромботической окклюзии КА. Антитромбоцитарная терапия при ЧКВ. На результат ЧКВ влияет адекватность проводимой медикаментозной терапии, направленной на уменьшение риска тромботической окклюзии КА как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационных периодах.

Существует большое количество современных антитромботических препаратов различных классов, рациональное применение которых позволяет существенно улучшить как ближайший, так и отдаленный результат ЧКВ, и значительно уменьшить риски тромботических и геморрагических осложнений [12].

К основным препаратам, применяющимся для профилактики тромботических осложнений при выполнении ЧКВ, относятся антитромбоцитарные препараты и антикоагулянты, такие как ацетилсалициловая кислота АСК (Аспирин), производные тиенопиридинов: тиклопидин – Тиклид, клопидогрел – Плавикс® (САНОФИ-АВЕНТИС, Франция), празугрель – Эффиент); блокаторы P₂Y₁₂ гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов: абиксимаб – Рео-Про, эптифибатид – Интегрелин, тирофибан – Аггростат, монафрам – Фрамон; нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ) [13-17].

АСК (Аспирин) блокирует циклооксигеназу-1 тромбоцитов, нарушая синтез в них тромбоксана А₂ (TxA₂). Таким образом, АСК необратимо подавляет агрегацию тромбоцитов (АТ), индуцированную коллагеном, аденозиндифосфатом (АДФ) и тромбином.

Механизм антиагрегантного действия тиенопиридинов (тиклопидин и клопидогрел) связан с подавлением АДФ-индуцированной АТ путем необратимого связывания с белковым рецептором мембраны P₂Y₁₂.

Тиклопидин – эффективное антитромботическое средство, но обладающее нежелательными побочными эффектами, среди которых возможность развития гиперхолестеринемии и нейтропении; описаны также случаи тромбоцитопении, анемии и тромботической тромбоцитопенической пурпуры.

После того, как Плавикс® в сравнительном исследовании CLASSICS (Clopidogrel Aspirin Stent Intervention Cooperative Study) показал в 2 раза лучший профиль безопасности по сравнению с тикло-

пидином, он практически полностью заменил тиклопидин в большинстве клинических ситуаций и клинических рекомендациях. В настоящее время интервенционная кардиология является одной из основных сфер применения Плавикса®. При использовании нагрузочной дозы препарата в 300 мг ингибирование АТ начинается через 2 ч и достигает пика через 48 ч. Учитывая синергизм действия, препарат применяется в сочетании с Аспирином.

Блокаторы P₂Y₁₂ гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов: абиксимаб (Рео-Про), эптифибатид (Интегрелин), Тирофибан (Аггростат), Монафрам (Фрамон). Механизм действия этих препаратов заключается в блокаде гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов, которые располагаются на поверхности их мембраны, и к которым присоединяются нити фибрина, связывая тромбоциты между собой. Таким образом, блокада рецепторов приводит к подавлению общего конечного пути АТ. К особенностям применения этих препаратов относятся исключительно внутривенный (в/в) путь введения. Применять их при плановых ЧКВ у больных со стабильной стенокардией следует лишь при сложных поражениях КА, при наличии пристеночных тромбов или при возникновении осложнений: угроза острой окклюзии, no/slow reflow синдром [18]. Эти препараты не предназначены для длительного применения с целью вторичной профилактики у больных, перенесших ЧКВ.

Двойная антитромбоцитарная терапия (Аспирин+Плавикс®) позволила в 90-х годах прошлого века во многом справиться с острыми и подострыми осложнениями ангиопластики и стентирования КА, снизив частоту развития тромбоза стента до уровня < 1% [19-21]. Однако она не смогла повлиять на рестеноз.

Схемы и оптимальная продолжительность назначения клопидогрела

В настоящее время, согласно международным рекомендациям, при ЧКВ всем больным заранее следует назначать двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию. При этом клопидогрел можно назначать: (1) в нагрузочной дозе 300-600 мг (совместно с Аспирином, доза которого будет зависеть от конкретной клинической ситуации) не менее чем за 6 ч до вмешательства; (2) либо следует начать принимать клопидогрел в дозе 75 мг/сут. (совместно с Аспирином в дозе 100 мг/сут.) за 5-7 дней до планового ЧКВ, что позволит достичь оптимального уровня подавления АТ.

Адекватная антиагрегантная терапия перед проведением ЧКВ включает: Аспирин 75-125 мг (> 5 сут., либо 325 мг однократно) и клопидогрел 300-600 мг (за 5 сут. по 75 мг/сут., либо за 24 ч однократно). После ЧКВ назначается Аспирин в дозе 75-125 мг/сут. постоянно и клопидогрел 75 мг/сут. при имплантации НМС – как минимум в течение 4 нед.,

Таблица 1

Применение клопидогрела (Плавикса®) при ЧКВ

Клопидогрел рекомендован	АСС/АНА/SCAI [22]
Перед процедурой	Нагрузочная доза, как правило, 600 мг должна быть назначена до или во время процедуры пациентам, получившим 12-24 ч назад ТЛТ. Нагрузочная доза 300 мг может быть обоснована
После имплантации металлических стентов	Минимум — 1 мес.; в идеале — до 12 мес. при отсутствии ↑ риска кровотечений. При ↑ риске кровотечений — минимум 2 нед.
Поле имплантации стентов, покрытых sirolimus	По крайней мере, 12 мес.; при отсутствии ↑ риска кровотечений
Поле имплантации стентов, покрытых paclitaxel	По крайней мере, 12 мес.; при отсутствии ↑ риска кровотечений
Пациентам с абсолютным противопоказанием к АСК	300 мг или 600 мг, по крайней мере, за 6 ч перед ЧКВ и/или применения блокаторов Пб/Ша гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов время процедуры

Примечание: ↑ – повышение.

в идеале — 12 мес.; при имплантации СВЛ — на срок не менее 1 года (таблица 1).

Пока статья готовилась к публикации, вышли в печать обновленные рекомендации АСС/АНА/SCAI 2009 года по лечению пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST, в которых предписывается, что все больные ОИМ после проведения ЧКВ, независимо от типа установленного стента, должны получать 75 мг клопидогрела в день не менее 12 месяцев [69].

Тромбоз СВЛ и риск преждевременной отмены клопидогрела

В большинстве ранних исследований с установкой стентов, покрытых сиролимусом, двойная антитромбоцитарная терапия продолжалась в среднем 2-6 мес., за исключением исследования SIRTAX (Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization trial), в котором все больные получали терапию в течение 12 мес. В этих сериях наблюдений частота острого и подострого тромбоза стента находилась в интервале 0,2-1,1%.

Научная группа из Роттердама [24,25] опубликовала результаты серии наблюдений 2602 пациентов (998 со стентами “Cypher” и 1202 со стентами “TAXUS”), согласно которым поздний тромбоз развился у 15 больных (0,23%). Учитывая современный уровень ЧКВ, можно предполагать, что при установке СВЛ частота тромбозов за 3-летний период будет превышать аналогичный показатель при имплантации НМС (таблица 2).

Таким образом, первичные наблюдения показывают, что частота позднего тромбоза стента явля-

ется относительно низкой, однако, это осложнение характеризуется крайне неблагоприятным исходом: 9-месячный уровень смертности был равен 49%.

Следует подчеркнуть, что острый или подострый тромбоз стента относительно просто диагностировать в стационаре, поскольку изменение клинической ситуации потребует проведения дополнительной коронароангиографии (КАГ), которая способна подтвердить наличие тромба. Постановка диагноза значительно затрудняется при развитии отдаленных клинических осложнений, при которых роль тромбоза стента определить достаточно сложно.

Типичными ранними осложнениями после имплантации стента являются:

- внезапная смерть (ВС);
- остановка сердца по коронарным причинам;
- ИМ в области, кровоснабжаемой сосудом, в который был имплантирован стент.

При увеличении времени от проведения ЧКВ диагностика тромбоза затруднена; например, если пациент внезапно умирает через 15-16 мес. после процедуры. При отсутствии аутопсийного исследования не представляется возможным определить, связано ли это событие с тромбозом стента или оно обусловлено, главным образом, прогрессированием ИБС и коронарного атеросклероза. Таким образом, все еще остается некоторая неопределенность в отношении позднего тромбоза стента, несмотря на то, что его частота не является особенно высокой (0,23-0,35%). Тромбоз стента служит одной из основных причин ИМ, экстренной операции коронарного шунтирования (КШ), повторного ЧКВ и летального исхода.

Таблица 2

Результаты 10 исследований с участием 2110 пациентов с установленными функционирующими коронарными СЛП [24]

	Сиролимус	Паклитаксель	Всего тромбозов
<30 дней	4	5	9
1-6 мес.	1	2	3
6-12 мес.	1	2	3
Всего:	6/998	9/1202	15/2602
Частота тромбоза	0,56%	0,71%	p=0,47

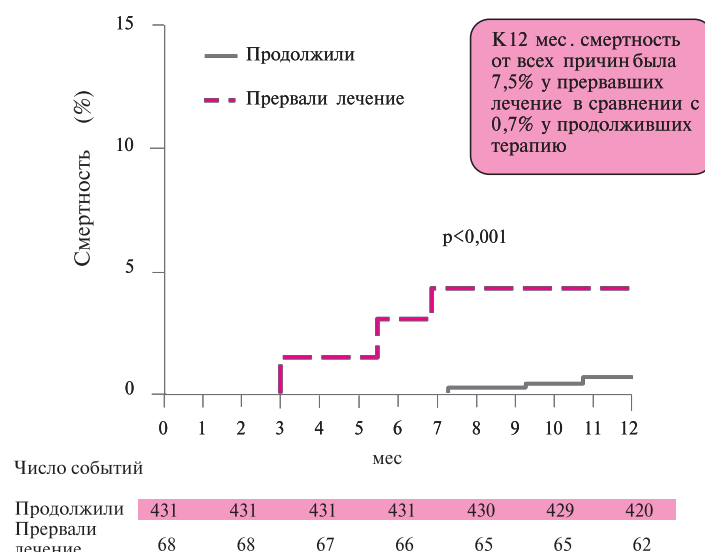


Рис. 1 Увеличение смертности к 1 году у пациентов с СВЛ, преждевременно прервавших терапию тиаенопиридинами (клопидогрел или тиклопидин) [68].

Проблеме позднего тромбоза стента недавно было посвящено исследование BASKET LATE (Basel Stent kost-effectividdts trial Late thrombotic) [26]. Цель его заключалась в сравнительной оценке частоты поздних тромбозов у больных с имплантацией СВЛ или НМС после прекращения терапии клопидогрелом. В этом исследовании участвовали 743 пациента (у 433 был установлен СВЛ, у 244 – НМС). Через год после вмешательства потребность в реваскуляризации пораженного сосуда была достоверно ниже в группе с имплантацией СВЛ (4,5% vs 6,7%). Тем не менее, частота дополнительных событий, связанных с тромбозом стента, имела тенденцию к повышению у больных с имплантацией СВЛ, чем у больных с имплантацией НМС (2,6% vs 1,3%). Эта зависимость не была статистически достоверной, возможно, в связи с малым числом наблюдений и недостаточной “мощностью” исследования. Другими словами, на каждые 100 больных с имплантацией СВЛ приходится 3 случая смерти или ИМ, в то же время, данное вмешательство позволяет предотвратить 5 случаев повторной реваскуляризации пораженного сосуда. Данный компромисс имеет большое клиническое значение, если у большинства больных проводится имплантация СВЛ.

Проведено несколько исследований, показавших возникновение поздних тромбозов стентов у пациентов после имплантации СВЛ после преждевременного прекращения приема клопидогрела [27,28].

Был опубликован анализ из регистра PREMIER (Prospective Registry Evaluating Miocardial Infarction: Events and Recovery) 500 больных ОИМ, леченных с применением СВЛ [29]. Смертность пациентов, которые в течение последующих 11 мес. прекратили терапию тиаенопиридинами, была 7,5% в сравнении с 0,7% у тех, кто не прекращал терапию – отношение рисков 9,0 ($p < 0,0001$). Хотя не сообщалось о частоте тромбоза, можно предположить, что многие

смерти были обусловлены коронарной болезнью сердца (КБС) [42] (рисунок 1).

Рекомендации ВНОК, Европейские, АНА/АСС [13,22,30] советуют постоянно применять клопидогрел, по крайней мере, в течение 12 мес. после стентирования.

В рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей по антитромботическому лечению и тромболитической терапии (ТЛТ) [40,61], указано, что профилактическая терапия Аспирином и клопидогрелом должна использоваться в течение 1 года. В некоторых случаях эти сроки предлагают увеличить, однако отсутствуют данные для обоснования более длительной (> 1 года) двойной антиромбоцитарной терапии [41,42].

Оптимальная нагрузочная доза клопидогрела

Впервые целесообразность нагрузочной дозы Плавикса® 300 мг была доказана в 2002г в исследовании CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) [38,39]. В этом же исследовании также было установлено оптимальное время ее введения – за 6 ч до планового ЧКВ, и оптимальная продолжительность комбинированной терапии Плавиксом® и Аспирином после ЧКВ (12 мес.). В дальнейшем, целесообразность нагрузочной дозы 300 мг была подтверждена на популяции пациентов с острыми коронарными синдромами (ОКС), а также в подгруппе пациентов, получивших инвазивное лечение: PCI-CURE (Percutaneous Coronary Intervention – Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischaemic Events) при ОКС без подъема ST и PCI-CLARITY (PCI-Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) при ОИМ [54].

В двух группах больных ИБС в течение 30 сут. после ЧКВ назначали клопидогрел в дозе 75 мг и 150 мг/сут. Большая доза препарата ассоциировалась со снижением реактивности тромбоцитов и большим увеличением ингибирования

Таблица 3

Прогноз больных ИБС в течение 2 лет после ЧКВ в зависимости от типа стента и приема клопидогрела [43]

n=4666	СЛП + К	СЛП – К	ПМС + К	ПМС – К
При отсутствии серьезных событий спустя 6 мес. после ЧКВ				
Смерть	2%	5,3%	3,7%	4,5%
Смерть + ИМ	3,1%	7,2%	5,5%	6,0%
p	—	< 0,05	—	>0,1
При отсутствии серьезных событий спустя 12 мес. после ЧКВ				
Смерть	0%	3,5%	3,3%	2,7%
Смерть + ИМ	0%	4,5%	4,7%	3,6 %
p	—	<0,01	—	>0,1

Примечание: + К – прием клопидогрела, – К – без клопидогрела.

тромбоцитов по сравнению с общепринятой дозой 75 мг/сут. [31].

Увеличение нагрузочной дозы клопидогрела до ≥ 600-900 мг существенно снижает АТ по сравнению со стандартной дозой. Исследование RELOAD (The Roload with Clopidigrel Before Coronary Angioplasty in Subjects Treated Long Term with Dual Antiplatelet Therapy study) [32] показало, что такой эффект высоких нагрузочных доз отмечается у больных стабильной стенокардией, которые ранее длительно принимали клопидогрел. Если в исследовании [33] повышенные дозы препарата не снижали риск повреждения миокарда во время ЧКВ и не уменьшали частоту неблагоприятных исходов в ближайшем и отдаленном (до 6 мес.) периодах после стентирования, то в других исследованиях [34-36] было продемонстрировано достоверное уменьшение частоты сердечно-сосудистой смертности и несмертельного ИМ после применения высоких доз клопидогрела.

В августе 2009г группа исследователей OASIS (Organization to Assess Strategies in acute ischemic Syndromes) представила предварительные результаты клинического исследования CURRENT-OASIS 7 на конгрессе Европейского общества кардиологов в Барселоне. В этом крупнейшем, клиническом исследовании [37] с участием 25087 пациентов оценивали различные режимы дозирования препарата Плавикс® (клопидогрель) + Аспирин у различных групп пациентов с ОКС: нестабильная стенокардия, ИМ без подъема сегмента ST, ИМ с подъемом сегмента ST. Исследование проводилось с целью определения эффективности и безопасности интенсивного режима применения клопидогрела (нагрузочная доза 600 мг в первые сут., затем поддерживающая доза 150 мг/сут. 2-7 сут., затем 75 мг/сут. 8-30 сут.) по сравнению с зарегистрированной (стандартной) дозировкой препарата Плавикс® (нагрузочная доза 300 мг в первые сут., затем 75 мг/сут. – 2-30 сут.) у пациентов, которым планируется использовать раннюю инвазивную стратегию лечения при помощи ЧКВ. Группы были рандомизированы и по дополнительному приему АСК в низкой дозе 75-100 мг/сут. и в высокой дозе 300-325 мг/сут.

Комбинированная первичная конечная точка (смерть от сердечно-сосудистого заболевания, ИМ или

инсульт через 30 сут.) для всей исследуемой популяции при оценке различий между высокодозированным и стандартным режимами препарата Плавикс® не достигла статистически достоверных отличий – 4,2% vs 4,4%, относительный риск (ОР) 0,95 (p=0,37).

Для клинически значимых подгрупп, в отношении которых был проведен заранее запланированный предварительный анализ, таких как группа ЧКВ (70% исследуемой популяции, n=17232) наблюдались значимые различия в отношении конечных исходов. В данной подгруппе анализ показал улучшение исходов у пациентов, получавших препарат в более высокой дозировке (600 мг – нагрузочная доза в 1-е сут., 150 мг/сут. – 2-7 сут., 75 мг/сут. – 8-30 сут.) по сравнению со стандартной дозировкой (300 мг – нагрузочная доза в 1-е сут., 75 мг/сут. – 2-30 сут.), что подтверждается снижением комбинированной конечной точки: количество случаев летального исхода в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), ИМ и инсульта на 15,4% – 4,5% по сравнению с 3,9% (p=0,037). Анализ показал значительное – 42% снижение ОР доказанного тромбоза стента – 1,2% vs 0,7% (p=0,001) при применении клопидогрела в высокой дозировке, по сравнению со стандартным приемом дозирования [www.esc.org].

Параметры достижения основной конечной точки безопасности оценивались по строгим критериям кровотечений, разработанным группой OASIS, при этом наблюдалось достоверное увеличение частоты кровотечений при применении высоких доз Плавикса® по сравнению со стандартным режимом терапии во всей исследуемой популяции – 2,5% по сравнению с 2,0%, ОР 1,25 (p=0,01) и в популяции ЧКВ – 1,6% vs 1,1%, ОР 1,44 (p=0,006). При этом не наблюдалось статистически значимых отличий по частоте внутричерепных кровотечений как в общей популяции, так и в популяции ЧКВ. Данные CURRENT-OASIS 7 могут стать основанием для широкого использования на практике удвоенных нагрузочной и поддерживающей доз клопидогрела. Причем речь идет о краткосрочном применении поддерживающей дозы (1 нед.), которое не может существенно сказаться на общей стоимости лечения. Кроме обоснования целесообразности практи-

Таблица 4

Клинические и ангиографические предикторы тромбоза СВЛ при применении длительной двойной антитромбоцитарной терапии [51]

Клинические	КАГ
Пожилый возраст	Длинные стенты
ОКС	Множественные поражения
СД	Частично покрывающие стенты
Низкая фракция выброса	Устьевое или бифуркационное поражение
Предварительная брахитерапия	Мелкие сосуды
Почечная недостаточность	Субоптимальные результаты стентирования

ческого применения удвоенных доз клопидогрела в связи с ЧКВ, результаты CURRENT-OASIS 7 важны с точки зрения значимости данных, полученных в сравнительных испытаниях этого препарата с новыми антитромбоцитарными агентами — прасугрелом, тикагрелором. Проявится ли преимущества новых средств при их сравнении с удвоенной дозой клопидогрела у пациентов, подвергнутых ЧКВ, покажут дальнейшие исследования.

Долгосрочный прогноз больных ИБС в течение 2 лет после ЧКВ

При использовании НМС риск тромбоза стента практически ограничивался госпитальным периодом (7-10 сут.), достигая минимума спустя месяц после имплантации.

Широкое внедрение в клиническую практику СВЛ отмечено тенденцией к сохранению тромбогенности этих эндопротезов в более поздние сроки. В нескольких исследованиях было показано, что риск позднего тромбоза СВЛ сохраняется на стабильном уровне в течение второго года после вмешательства [45-47], что требует дополнительных исследований и поиска решений данной проблемы.

Известно об обсервационном исследовании на 4666 больных с длительностью наблюдения 6, 12, и 24 мес. после стентирования [43]. У больных, леченных с применением НМС (n=3165), продолженное использование клопидогрела не повлияло на частоту случаев смерти и ИМ между 6 и 12 мес. В противоположность этому, у больных с СВЛ (n=1501) продолженное использование клопидогрела через 6, 12 и 24 мес. ассоциировалось с уменьшенной частотой случаев смерти или комбинированной суммарной точки (смерть+ИМ) во всех временных интервалах (таблица 3) В случае прекращения приема клопидогрела при имплантации СЛП частота неблагоприятных исходов сопоставима с таковой при НМС.

Современным методом оценки рестеноза после ЧКВ является внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) или коронарная ангиоскопия [48,49]. Измерение размеров КА посредством ВСУЗИ (минимальные и максимальные диаметры, площадь поперечного сечения), площадь и структура атеросклеротических бляшек, в т.ч. атером, не видимых при КАГ), оценка вероятности атеротромбоза, осложнений ЧКВ

(диссекций) дополняют и уточняют данные КАГ. Выполненные ВСУЗИ через 6 и 9 мес. после имплантации СЛП выявили низкую степень (< 50%) эпителизации эндопротезов вследствие высокой антипролиферативной активности лекарственного вещества. Металлическая поверхность стента остается морфологическим субстратом тромбоза и способствует повышенному риску его возникновения. Некоторые исследования выявили глубокое деструктивное воздействие рапамицин-покрытых стентов на сосудистую стенку с образованием локальных сосудистых аневризм в отдаленном периоде, что также является существенным фактором риска (ФР) развития острых сосудистых осложнений. ВСУЗИ помогают определить степень эндотелизации после имплантации стентов [50].

Еще больший успех в визуализации сосудистой стенки достигнут после внедрения в практику оптического когерентного внутрисосудистого ультразвука. Разрешающая способность метода в несколько раз превышает показатели ВСУЗИ. Широкое использование данных методов внутрисосудистого исследования позволяет оптимизировать результаты эндоваскулярного лечения. Однако указанные методы сложны и дорогостоящи; они требуют высокой квалификации специалиста, проводящего эти исследования.

В таблице 4 представлены предикторы тромбоза СВЛ (drug-eluting stents), принимая во внимание применение длительной двойной антитромбоцитарной терапии.

Представляется логичным увеличить длительность комбинированной антитромбоцитарной терапии у больных с имплантацией СВЛ в связи с дистальным стенозом левой основной КА. Это обосновано двумя причинами: поражение в области бифуркации является одним из факторов, определяющих риск тромбоза стента, и тромбоз в этой области практически всегда приводит к немедленной смерти. Больные СД также могут рассматриваться в качестве кандидатов на более продолжительное профилактическое антитромбоцитарное лечение. СД является высоко "тромбогенным" состоянием, и хотя пока еще нет более точной информации, представляется логичным продлить комбинированную антитромбоцитарную терапию на несколько больший период (> 1 года) у этой категории больных.

Результаты немногочисленных наблюдательных исследований показали, что при отсутствии кровотечений и других противопоказаний двойная антитромбоцитарная терапия может быть продолжена более года, однако максимальная ее длительность пока не определена [44].

Представленные выше положения требуют дополнительного подтверждения в рандомизированных, клинических исследованиях, которые должны продемонстрировать не только пользу такой терапии, но и риски кровотечения, а также оценить ее экономическую эффективность. Основными причинами прекращения двойной антитромботической терапии после ЧКВ с имплантацией СЛП являлись: кровотечение, прием сопутствующей антикоагулянтной терапии, хирургические вмешательства, гастрит и гастроэзофагальный рефлюкс, аллергия [52].

Долгосрочная тройная антитромботическая терапия после ЧКВ

У пациентов, перенесших ЧКВ, применение антагонистов витамина К не рекомендуется, если к ним нет специальных показаний [44]. Однако иногда пациенты с установленным стентом имеют абсолютные показания к приему витамина К. В таком случае, несмотря на потенциально более высокий риск кровотечений, необходимо использовать тройную антитромботическую терапию: варфарин — целевое международное нормализованное отношение (МНО) 2,0–2,5 + Аспирин 75 мг/сут. + клопидогрел 75 мг/сут.

В проспективном, многоцентровом исследовании STENTICO (STENTing and oral anticoagulants) у 349 пациентов было показано, что использование тройной антитромбоцитарной терапии (2–12 мес.) увеличивает риск осложнений, в первую очередь тяжелых и средних кровотечений. Больные были разделены на две группы: первая — группа (n=234), которая прекратила прием антикоагулянтов (22±31 сут.), вторая (n=125), в которой терапия не прекращалась. Основные характеристики групп были сопоставимы. Частота инсультов в двух группах достоверно не отличалась. Тяжелые и средней тяжести кровотечения встречались в 2,1% и 6,4% (p=0,04) [53].

При необходимости приема тройной антитромботической терапии и высоком риске кровотечений эксперты рекомендуют в случае установки големеталлического стента снизить длительность применения клопидогрела до 2–4 нед. При установке СЛП и доказанной необходимости приема клопидогрела не менее 12 мес. — исключить из тройной схемы Аспирин [44].

Из-за важности двойной антитромботической терапии АСК и клопидогрелом после имплантации стента, особенно СВЛ, лечащим врачам следует убедиться в том, что пациент может следовать предписаниям двойной антитромботической терапии

продолжительностью 1 год. Пациентов также следует проинструктировать о необходимости консультироваться со своим лечащим врачом перед прекращением любой антитромботической терапии, поскольку резкое прекращение ее может сопровождаться риском тромбоза стента — события, которое может привести к ИМ или даже смерти [52]. Врачам других специальностей следует отложить плановые хирургические процедуры до истечения 12 мес. после имплантации СВЛ. Если хирургическое вмешательство должно быть выполнено быстрее, чем до истечения 12 мес., пациенту следует оставить поддерживающую терапию АСК и минимизировать перерыв в приеме тиенопиридинов [17]. В 2007г опубликованы данные исследования COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive drug Evaluation) [56,57], результаты которого заставили усомниться в корректности только хирургической тактики ведения кардиологических больных со стенозами КА. Подчеркнуто большое значение агрессивной медикаментозной терапии — антитромбоцитарные препараты, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и др., а также комплексной программы реабилитации, включающей физические тренировки, обучение больных, соблюдение диеты в снижении частоты осложнений и улучшении прогноза.

Специалистами по чрескатетерной кардиоваскулярной терапии предложены рекомендации, когда не следует имплантировать СВЛ во избежание возможных осложнений [58,59]: если запланировано любое хирургическое лечение; если пациент не сможет длительно принимать клопидогрел; при наличии у пациента искусственного клапана; при приеме антибиотиков по типу макролидов; при гиперчувствительности к полимеру; если запланировано проведение бифуркационного стентирования; при размере сосуда > 3,5 мм; при стентировании аутовенозных шунтов; при стентировании устьевых стенозов; при наличии у пациента низкой фракции выброса; при ОИМ; при наличии у пациента почечной дисфункции (недостаточности); при стентировании кальцинированного поражения.

В исследовании, проведенном в ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ [60], изучали судьбу больных ИБС, которым с марта 2002г по сентябрь 2004г проводили ЧКВ с имплантацией НМС (n=275) или стентов с СВЛ (n=338). К каждому больному осуществлялся индивидуальный подход: решение о необходимости вмешательства и его виде принималось лечащим врачом на основании рекомендаций специалистов по инвазивной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. В течение 3,5 лет наблюдения частота развития основных неблагоприятных событий (общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или транзиторная ишемическая атака) в двух группах достоверно не различались

(10,7% и 12,4% соответственно). Частота развития поздних тромбозов стента в течение 3,5 лет наблюдения составила: после имплантации СВЛ — доказанных 0,89% и НМС — 0,36%, вероятных — 3,3% и 2,9% соответственно ($p > 0,05$). Потребность в проведении повторной реваскуляризации миокарда (ЧКВ/КШ) при имплантации СВЛ составила 10,9%; НМС — 21,5% с достоверным снижением ОР развития на 49% вследствие снижения частоты развития внутристентового рестеноза. По данным многофакторного анализа прямое стентирование и прекращение приема тиаенопиридинов в течение 2 мес. после процедуры являлись основными ФР развития позднего тромбоза при использовании СВЛ. После проведения стентирования к моменту окончания наблюдения (3,5 года) пациенты продолжали принимать: аспирин 90%, β -адреноблокаторы 80%, статины 69%, ИАПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина — 65%. Средний срок приема тиаенопиридинов составил: в группе СВЛ 8,7 мес., в группе НМС 7,1 мес. Приверженность больных приему лекарственных препаратов оказывала влияние на отдаленный прогноз после вмешательства.

Плавикс® и генерики. Отсутствие (или ограниченное число) клинических исследований генериков, которые в большинстве случаев являются локальными, нерандомизированными и небольшими, не позволяет в полной мере экстраполировать клинические свойства оригинального препарата на воспроизводимый продукт. Несмотря на исходное предназначение генерика быть взаимозаменяемым с оригинальным продуктом, говорить о терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости сравниваемых препаратов клопидогрела, присутствующих на фармакологическом рынке, нельзя [55]. Анализ Инструкций по медицинскому применению Плавикса® и его генериков, зарегистрированных в РФ, показал, что показание ЧКВ у больных с ОКС без подъема сегмента ST зарегистрировано только для Плавикса® и отсутствует у генериков.

Таким образом, ЧКВ является эффективным методом лечения ИБС и ее обострений. Остается проблема рестеноза после вмешательства, хотя его частоту удалось снизить путем использования СВЛ. Благодаря появлению коронарных СВЛ эндоваскулярные методы заняли лидирующие позиции в лечении ИБС. Достигнуто радикальное снижение частоты развития рестеноза стента, благодаря антипролиферативным свойствам препаратов, нанесенных на металлическую основу эндопротеза (паклитакселя, сиролимуса и его производного эверолимуса). Наибольшее преимущество от использования СВЛ получают пациенты, страдающие СД, имеющие протяженные поражения КА и поражения в артериях малого диаметра, а также с рестенозом после БАП или стентирования, т. к. для этих пациентов характерна значительно более высокая частота осложнений и повторных реваскуляризаций.

Основной причиной, которая может ухудшать прогноз пациентов с ИБС после имплантации СВЛ является поздний тромбоз. Наиболее вероятными механизмами, приводящими к увеличению его частоты, считают: замедление процесса эндотелизации, реакция гиперчувствительности, неполное прилегание стента к стенке сосуда [61,62].

Двойную антитромботическую терапию следует использовать у всех больных, перенесших ЧКВ (БАП и/или стентирование) [63,64]. Рекомендуется неограниченно долго (пожизненно) принимать Аспирин в дозе 75-100 мг/сут. Больные с имплантацией СВЛ должны получать в течение 1 года комбинацию антитромбоцитарных препаратов Аспирина 100 мг/сут. и клопидогрела 75 мг/сут. У пациентов, перенесших стентирование, рекомендуется принимать клопидогрел, а не тиклопидин. Через 1 год после имплантации СВЛ все больные должны продолжать принимать Аспирин (или клопидогрел 75 мг/сут., если Аспирин плохо переносится) на протяжении всей последующей жизни. Если перед вмешательством врач предполагает повышение заболеваемости, возможных осложнений или недостаточную приверженность последующему антитромботическому лечению, следует рассмотреть возможность имплантации НМС (двойная антитромбоцитарная терапия проводится только в течение 1-3 мес.), а не СВЛ.

Основная причина подострого или позднего тромбоза стента заключается в прекращении антитромбоцитарной терапии (даже через 1 год после вмешательства, когда больной принимает только Аспирин) [65-67]. У пациентов, страдающих непереносимостью Аспирина и перенесших ЧКВ, назначение клопидогрела является предпочтительным. У пациентов, перенесших ЧКВ, при отсутствии иных абсолютных показаний применение не прямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К) не рекомендуется.

Необходимо, чтобы врачи общей практики, хирурги и анестезиологи не останавливали антитромбоцитарную терапию по различным причинам у больных, которые перенесли имплантацию СВЛ без консультации с кардиологом. Вопросы прекращения приема антитромбоцитарных препаратов у больных с имплантированными стентами требуют тщательного обсуждения с участием кардиологов, анестезиологов, хирургов и врачей общей практики.

Выводы

Двойная антитромбоцитарная терапия (клопидогрел в комбинации с Аспирином) стала основой стратегии предупреждения тромбоза стентов после ЧКВ.

Оптимальная продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии — 12 мес., независимо от типа стента.

Преждевременное прекращение двойной анти-тромбоцитарной терапии заметно увеличивает риск тромбоза стента – катастрофического события, которое часто приводит к ИМ и/или смерти.

Если не ожидается, что больной по экономическим или другим причинам будет соблюдать 12-месячную двойную антитромбоцитарную терапию, это должно рассматриваться как серьезный аргумент в пользу отказа от применения СВЛ.

После ЧКВ перед выпиской больные должны быть предупреждены о риске преждевременного прекращения приема Аспирина и клопидогрела.

Литература

1. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701-6.
2. Hoffman R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis – predictors, treatment and prevention. *Eur Heart J* 2000; 21: 1739-49.
3. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *JACC* 2002; 39: 183-93.
4. Белевков Ю.Н., Самко А.Н., Бытыралиев Т.А., Першуков И.В. Коронарная ангиопластика: взгляд через 30 лет. *Кардиология* 2007; 9: 4-14.
5. Colombo A, Iakovou I. Drug-eluting stents: the new gold standard for percutaneous coronary revascularization. *Eur Heart J* 2004; 25: 895-7.
6. Daemen J, Serruys PW. Drug-eluting stent update 2007: Part I. Survey of current and future generation drug-eluting stents: meaningful advances or more of the same? *Circulation* 2007; 116: 316-28.
7. Hannan EI, Racz M, Holmes DR, et al. Comparison of coronary artery stenting outcomes in eras before and after the introduction of drug-eluting stents. *Circulation* 2008; 117: 2071-8.
8. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-80.
9. Fajadet J, Morice M, Bode C, et al. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents (RAVEL trial). *Circulation* 2005; 111: 1040-4.
10. Ong AT, McFadden EP, Regar E, et al. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *JACC* 2005; 45: 2088-92.
11. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials. A case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115: 2344-51.
12. Сулимов В.А. Антитромботическая терапия при чрескожных коронарных вмешательствах. *РФК* 2008; 3: 91-100.
13. Guidelines on the management of stable angina pectoris – executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. (Fox K, et al.) *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.
14. Кропачева Е.С. Аспирин как безопасная основа антитромботической терапии. *Атмосфера. Кардиология* 2008; 1: 8-12.
15. Warnholtz A, Ostad MA, Velich N, et al. A single loading dose of clopidogrel causes dose-dependent improvement of endothelial dysfunction in patients with stable coronary artery disease: results of a double-blind, randomized study. *Atherosclerosis* 2008; 196(2): 689-95.
16. Ежов М.В. Преимущества длительного применения клопидогрела у больных ишемической болезнью сердца. *РМЖ* 2009; 17(18): 1140-3.
17. Добровольский А.В. Клопидогрел в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *РМЖ* 2009; 8: 558-69.
18. Guidelines of the American College of Cardiology/American Heart Association 2007 for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. Part V. *JACC* 2007; 50: 1-157.
19. Kelly RV, Steinhubl S. Changing roles of anticoagulant and antiplatelet treatment during percutaneous coronary intervention. *Heart* 2005; 91(Suppl III): 16-9.
20. Явлов И.С. Результаты применения стентов, выделяющих лекарства, и металлических стентов без лекарственного покрытия: объединенный сетевой мета-анализ. *Cons Med* 2008; 10(5): 116-27.
21. King III SB. Applying drug-eluting stents in clinical practice. *Am J Cardiol* 2007; 100(Suppl): 25K-31.
22. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2008; 51: 172-209.
23. Шалаев С.В., Кремнева Л.В. Комбинированная анти-тромбоцитарная терапия в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Атеротромбоз* 2008; 1: 37-44.
24. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent. *Eurointerv* 2006; 2: 286-94.
25. Tsuchida K, Piek JJ, Neumann FJ, et al. One-year results of a durable polymer everolimus-eluting stent in de novo coronary narrowings (The SPIRIT FIRST Trial). *Euro Interv* 2005; 1: 266-72.
26. The BASKET-LATE Study. Basel stent cost-effectiveness trial – late thrombotic events trial. *Herz* 2006; 31(3): 259.
27. Bemardi V, Szarfer J, Sammay G, et al. Long-term versus short-term clopidogrel therapy in patients undergoing coronary stenting (from the Argentine Randomized Clopidogrel Stent (RACS) trial). *Am J Cardiol* 2007; 29(3): 349-52.
28. Ho PM, Fihn SD, Wang L, et al. Clopidogrel and long-term outcomes after stent implantation from acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2007; 154(5): 846-51.
29. Banerjee S, Varghese S, Samuel J, et al. Comparison of the impact of short (<1 year) and long-term (≥ 1 year) clopidogrel use following percutaneous coronary intervention on mortality. *Am J Cardiol* 2008; 102(9): 1159-162.

30. Самко А.Н. Рентгеноэндоваскулярные методы лечения больных хронической ишемической болезнью сердца. В кн. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. акад. Е.И. Чазова, чл.-кор. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова. Москва "Медиа Медика" 2007; 504-19.
31. Angiolillo DJ, Bernardo E, Palazuelos J, et al. Functional impact of high clopidogrel maintenance dosing in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions. Results of a randomized study. *Thromb Haemost* 2008; 99: 161-8.
32. Collet JP, Silvain J, Landivier A, et al. Dose effect of clopidogrel reloading in patients already on 75-mg maintenance dose: the Reload with Clopidogrel Before Coronary Angioplasty in Subjects Treated Long Term with Dual Antiplatelet Therapy (RELOAD) study. *Circulation* 2008; 118(12): 1225-33.
33. Yong G, Rankin J, Ferguson L, et al. Randomized trial comparing 600- with 300 mg loading dose of clopidogrel in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: results of the Platelet Responsiveness to Aspirin and Clopidogrel and Troponin Increment after Coronary intervention in Acute coronary Lesions (PRACTICAL) trial. *Am Heart J* 2009; 157(1): 60: e1-9.
34. Abuzahra M, Pillai M, Caldera A, et al. Comparison of higher clopidogrel loading and maintenance dose to standard dose on platelet function and outcomes after percutaneous coronary intervention using drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2008; 102 (4): 401-3.
35. Patti G, Colonna G, Parceri V, et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA- 2 (Antiplatelet therapy of Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) stud. *Circulation* 2005; 111(16): 2099-116.
36. Lotrionte M, Biondi-Zoccai GL Agostoni P, et al. Metaanalysis appraising high clopidogrel loading in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1199-206.
37. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Disigh and rationale of CURRENT-OASIS 7 in randomized 2x2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. *Am Heart J* 2008; 156(6): 1080-8.
38. Brener SJ, Steinhubl SR, Berger PB, et al. for the CREDO Investigators. Prolonged dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention reduces ischemic events without affecting the need for repeat revascularization: insights from the CREDO trial. *J Invasive Cardiol* 2007; 19(7): 287-90.
39. Steinhubl S.R., Berger P.D., Mann III J.T et al. for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
40. Першуков И.В., Батыралиев Т.А. Тромбоз стентов, выделяющих лекарственные вещества, и его фармакологическая профилактика. *Кардиология* 2007; 7: 60-7.
41. Smith SC, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363-72.
42. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. *JACC* 2007; 49: 734-9.
43. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 159-68.
44. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации. ВНОК. Кардиоваск тер профил 2009; 6(приложение 6): 20 с.
45. Park DW, Park SW, Park KH, et al. Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am J Cardiol* 2006; 98: 352-6.
46. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, et al. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med* 2006; 119: 1056-61.
47. Буза В.В., Лопухова В.В., Левицкий И.В. и др. Поздние тромбозы после имплантации коронарных стентов с лекарственным покрытием. *Кардиология* 2007; 47(6): 85-7.
48. Takano M, Yamamoto M, Xie Y, et al. Serial long-term evaluation of neointimal stent coverage and thrombus after sirolimus-eluting stent implantation by use of coronary angioscopy. *Heart* 2007; 93: 1533-6.
49. Awata M, Kotani J, Uematsu M, et al. Serial angioscopic evidence of incomplete neointimal coverage after sirolimus-eluting stent implantation. Comparison with bare-metal stents. *Circulation* 2007; 116: 910-6.
50. Moses JW, Dangas G, Mehran R, Mintz GS. Drug-eluting stents in the real world: how intravascular ultrasound can improve clinical outcome. *Am J Cardiol* 2008; 102 (9A): 24J-8.
51. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Stents A Science Advisory From the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, With Representation From the American College of Physicians. AHA/ACC/SCAI/ACS/ADA Science Advisory. *Circulation* 2007; 115: 813-8.
52. Latib A, Morici N, Consgrave J, et al. Incidence of bleeding and compliance on prolonged dual antiplatelet therapy (aspirin+thienopyridine) following drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2008; 102, 1477-81.
53. Gilard M, Blanchard D, Helft G, et al. Antiplatelet therapy in patients with anticoagulants undergoing percutaneous coronary stenting (from STENTing and oral anticoagulants [STENTICO]). *Am J Cardiol* 2009; 104: 338-42.
54. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. The PCI-CURE study Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
55. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Если клопидогрел — не Плавикс. *Клин фармак тер* 2009; 18(3): 34-7.
56. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(15): 1503-16.
57. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Исследование COURAGE: обескураживают или воодушевляют его результаты. *Кардиоваск тер профил* 2007; 6(7): 95-104.
58. Савченко А.П., Руденко Б.А. Клиническая эффективность эндоваскулярных технологий при лечении ишемической болезни сердца. *Кардиолог вест* 2008; III (XV) № 1: 5-11.
59. Бокерия Л.А., Аликан Б.Г., Замарян Н.В., Стаферов А.В. Интервенционные методы диагностики и лечения ишемической болезни сердца. В кн. "Болезни сердца: Руководство для врачей". Под ред. Р.Г. Оганова, И.Г. Фоминой. Москва "Литтерра" 2006: 578-648.

60. Буза В.В., Карпов Ю.А., Самко А.Н. и др. Оценка течения ишемической болезни сердца после установки стентов с лекарственным покрытием и голометаллических стентов: данные трехлетнего наблюдения. Кардиология 2008; 12: 34-41.
61. Горгадзе Т.Т., Данилов Н.М., Савченко А.П., Чазова И.Е. Эндоваскулярные методы исследования и лечения в кардиологии: время юбилеев и сомнений Сист гиперт 2008; 2: 67-70.
62. Буза В.В., Карпов Ю.А., Самко А.Н. и др. Отдаленные результаты коронарного стентирования: роль антиагрегантной терапии. РМЖ 2008; 16(21): 1419-22.
63. Рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеросклероза (подготовлены Е.П. Панченко с участием Е.С. Кропачевой). Атеросклероз 2009; 1(2): 38-48.
64. Лупанов В.П., Самко А.Н., Бакашвили Г.Н. Реальна ли угроза позднего тромбоза стента с лекарственным покрытием? Сравнение стентов с лекарственным покрытием. Фокус на эверолимус. Кардиоваск тер профил 2009; 8(5): 80-91.
65. Roy P, Bonello L, Torguson R, et al. Temporal relation between clopidogrel cessation and stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. Am J Cardiol 2009; 103: 801-5.
66. van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, et al. Predictors of coronary stent thrombosis. The Dutch Stent Thrombosis Registry. JACC 2009; 53: 1399-409.
67. Лупанов В.П. Лечение больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств Атмосфера 2007; 3: 18-24.
68. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. Circulation 2006; 113(24): 2803-9.
69. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update).

Поступила 30/10-2009